

Els ritmes circadianis i la seva importància biològica

L'estudi dels ritmes biològics van fent possible un coneixement cada cop més exhaustiu de la fisiologia i el comportament dels sers vius. En aquest treball es fa una breu exposició d'alguns aspectes de l'estat actual de l'estudi dels

ritmes. Es considera la importància d'alguns ritmes en la pràctica, així com les seves possibles repercussions, tant d'ordre social com en el diagnòstic i terapèutica de certes malalties.

36 (364/Volum 3/juny 1983)

ciència 28

El coneixement dels ritmes biològics ha fet un gran avanç de mitjan segle passat ençà, en què la persistència dels ritmes en condicions constants ambientals era encara dubtosa. Actualment ens trobem en una fase en la qual, si bé encara som molt lluny d'un coneixement total dels bioritmes, sí que es comença a valorar la transcendència que tenen en els diferents camps, i el seu estudi adquireix cada dia més importància.

La presència de ritmes en els organismes vius no ens podria semblar cap fenomen estrany si tenim en compte la gran diversitat de ritmes o cicles periòdics existents en el medi ambient, com són els canvis de temperatura, el cicle diari de llum-fosc, les variacions dels camps magnètics, etc. D'aquí es pot deduir la necessitat dels organismes que viuen en condicions ambientals de sincronitzar les seves funcions biològiques amb els canvis existents en el medi extern. Per tant, en el curs de l'evolució s'ha donat pas als individus rítmics que van sobreviure gràcies a la seva adaptació als cicles existents al seu entorn.



El 1972, Michel Siffre va romandre tot sol 205 dies sota terra a la Midnight Cave (Texas) en una experiència "hors du temps" patrocinada per la NASA per tal d'estudiar els

ritmes biològics. (Il·lustracions del llibre: Michel Siffre: Dans les abîmes de la Terre, Paris, Flammarion)

Vocabulari dels ritmes

La identificació i la caracterització d'un ritme es fa mitjançant els mateixos paràmetres que serveixen per definir qualsevol procés periòdic. Així doncs, podem definir:

Període, és el temps que tarda a fer-se una oscil·lació completa.

Freqüència, o nombre d'oscil·lacions per unitat de temps.

Amplitud, que és la magnitud màxima de l'oscil·lació.

Acrofase, punt de l'oscil·lació en què l'amplada és màxima.

Angle de fase, és la distància angular entre l'origen del temps i el punt consi-

derat. Fent una mesura dels angles de dues ones d'igual freqüència en un instant determinat, trobarem la relació de fases entre elles.

Ritmes infradiaris, són ritmes de baixa freqüència, o de període superior a 28 hores. Com a exemples, tenim el cicle menstrual de la dona, el ritme circaanual del cortisol, que és màxim a la tardor, etc.

Ritmes ultradiaris, o ritmes d'alta freqüència, de període inferior a 20 hores, per exemple el ritme respiratori o el cardíac.

Ritmes circadianis, són els que tenen un

període aproximat de 24 hores. Són també els que han estat més coneguts i estudiats; entre d'altres, presenten ritmicitats circadianes el ritme de temperatura corporal, la secreció d'esteroides per l'escorça adrenal, l'activitat motora, etc. Alguns d'aquests ritmes seran considerats més endavant.

Una altra manera de classificar els ritmes és diferenciant-los pel seu origen. Així doncs, els ritmes que per aparèixer requereixen canvis periòdics en el medi extern i desapareixen en no ser-hi, són els anomenats ritmes exògens, mentre que els ritmes endògens són els que es

Antoni Díez i Noguera (Barcelona, 1953). Farmacèutic. És professor no numerari al departament de fisiologia animal a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Ha fet diversos treballs sobre ritmes circadianis. Actualment fa la seva tesi doctoral sobre aspectes experimentals dels ritmes circadianis.

Trinitat Cambras i Riu (Barcelona 1959). Farmacèutica. Ha fet alguns treballs experimentals sobre ritmes circadianis. Actualment col·labora en el laboratori de neuropsicofarmacologia de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona.

manifesten encara que les condicions ambientals restin constants, és a dir, són independents de les fluctuacions externes. Aquests darrers són els més interessants d'estudiar, ja que indiquen una ritmicitat inherent a cada organisme.

Mètodes d'estudi

Com en tants altres camps de la ciència, l'estudi experimental dels ritmes va començar sent purament descriptiu i passà de seguit a la manipulació dels factors que en principi i segons les diferents hipòtesis de treball poden modificar les seves característiques, com són la temperatura, la il·luminació, el fotoperíode, les condicions socials, l'edat dels subjectes, el sexe, etc. Un enfocament en l'estudi dels ritmes és la localització física d'estructures o òrgans directament implicats en l'origen o el control dels ritmes. Tradicionalment s'han analitzat nombroses estructures cerebrals mitjançant l'ús de sofisticades tècniques quirúrgiques en diverses espècies d'animals, i s'ha aconseguit la identificació d'algunes d'elles. Tot i així, cada cop es fuig més de pensar que l'origen dels ritmes estigui únicament localitzat en una sola i determinada estructura.

Un dels models més clàssics per comprovar l'existència d'un ritme consisteix en els anomenats experiments de curs lliure, en els quals es mantenen constants el màxim d'elements ambientals controlables (llum, temperatura, humitat, soroll, etc.). Mantenint-se constant la il·luminació resulta evident que tan sols es manifestaran aquells ritmes que siguin d'origen endogen, i ho faran amb un període característic que sol ser proper a les 24 hores i es representa amb la lletra grega τ (tau).

Quant a l'estudi dels sistemes que fan

que el ritme endogen estigui sincronitzat amb els factors externs, es fa sotmetent l'organisme a condicions ambientals cíclics, però de períodes canviant, i estudiant la capacitat d'adaptació a les noves condicions. També és freqüent mantenir els subjectes en condicions ambientals uniformes i aplicar en moments concrets certs estímuls, com ara són sorolls, intermitències de llum, etc., que serveixen de referències temporals; així s'aconsegueix endarrerir o avançar els ritmes ja existents segons el moment del període en què s'aplica l'estímul. Fent una gràfica que relacioni el moment d'aplicació de l'estímul i el desfasament produït, s'obté la corba de fases de resposta, que és característica de cada espècie i de cada individu en concret.

Alguns ritmes curiosos

Descriure tots els paràmetres que a hores d'ara es coneix que estan sotmesos a variacions circadianes ens duria a realitzar una llista de centenars (o potser milers) d'activitats enzimàtiques, capacitats físiques i manifestacions biològiques.

Molts ritmes ja han estat coneguts des de fa molt de temps, com ara són certes manifestacions patològiques de l'asma i altres malalties respiratòries. També ha estat coneguda de sempre la variació diària de la temperatura corporal, que és màxima al capvespre. Cada vegada va augmentant més la importància de l'estudi dels ritmes circadianis en l'acció dels medicaments, i s'observa que les seves activitats terapèutiques no es mantenen constants tot al llarg del dia, cosa que permet d'administrar els medicaments en el moment de la seva màxima activitat i mínima toxicitat. L'estudi d'aquestes ritmicitats associades a fàrmacs ha donat lloc a una ciència amb

entitat pròpia anomenada cronofarmacologia. Molt pròxima a ella se situa la cronotoxicologia, que fa referència a la influència del temps en els processos d'intoxicació i desintoxicació de l'organisme, i que arriba en alguns aspectes a representar un condicionament legal en els casos d'intoxicació alcohòlica en conductors o en segons quines feines, ja que ni l'absorció dels tòxics, en aquest cas l'alcohol, és constant durant tot el dia ni tampoc és constant l'efecte produït pels mateixos nivells a la sang en una hora o altra del dia.

En el camp del comportament, també s'observen gran quantitat de ritmes circadianis, fet que constitueix un terreny molt adequat per realitzar nous estudis, ja que resten nombrosos aspectes per conèixer, com en tants altres camps de la neuropsicofisiologia. Però sigui com sigui, el sol fet d'afectar paràmetres relacionats amb la conducta i l'expressió humana és causa que aquestes investigacions tinguin un caire més suggestiu i fins i tot ètic. Un dels primers aspectes que es va estudiar en aquest sentit va ser el del rendiment psíquic, pel que fa a la memorització a curt i a llarg termini, la resolució de problemes matemàtics i altres exercicis mentals, i s'ha observat que efectivament existeix un ritme circadiani, i que són més alts els rendiments a les primeres hores del dia. Estudis posteriors van demostrar que la capacitat de memorització varia a conseqüència del ritme circadiani a què estan sotmesos els processos de la síntesi de proteïnes que se suposen implicats en la consolidació dels records. Així doncs, les variacions del ritme circadiani que comporten una alteració de la síntesi proteica al cervell duen a una dificultat de memorització dels esdeveniments produïts poc abans de dita alteració. Això es pot apreciar en l'anomenada amnèsia retrògrada que acompanya els canvis horaris sobtats, com succeeix en

els viatges transmeridians en avió, que solen donar lloc a una certa dificultat de retenció de les situacions viscudes abans del viatge. És evident que aquest fet pot tenir grans repercussions, fins i tot en el terreny polític i econòmic, en el cas de triar un lloc de reunió i l'hora, ja que les alteracions del rendiment psíquic són diferents segons que l'horari s'avanci o es retardi.

Aquests fets poden tenir una gran importància pràctica a l'hora de programar tornos de treball variables i en els canvis horaris que es realitzen en diversos països per a un major aprofitament de la llum solar. Així, estudis fets a Anglaterra² han pogut concloure que durant els dies següents a aquests canvis horaris es produeix un increment del nombre d'accidents de trànsit (aproximadament, un 10% més) a conseqüència de la "desincronosi" que té lloc, de forma especial en el canvi horari corresponent a la primavera. La realització d'aquests treballs ha estat realment complexa, ja que ha calgut l'estudi de més de vuit anys de dades i una acurada eliminació de moltes possibles causes contaminants dels resultats, com són ara les variacions de llum i per tant de visibilitat, les condicions meteorològiques i altres factors de tipus social.

En la majoria d'aquests aspectes els respectius ritmes circadianis i les seves alteracions sembla que van lligades al ritme de temperatura basal, de manera que s'acostuma a agafar aquest ritme com a indicació temporal de referència, ja que en el cas de l'home resulta evident que, a més dels factors ambientals que marquen el transcurs del temps, existeixen altres factors socials que solen tenir més importància en el condicionament dels horaris. Així doncs, s'ha observat que la durada del període de son no depèn tant de l'hora d'anar a dormir com de la temperatura corporal d'aquell moment, o més ben dit, del moment del cicle



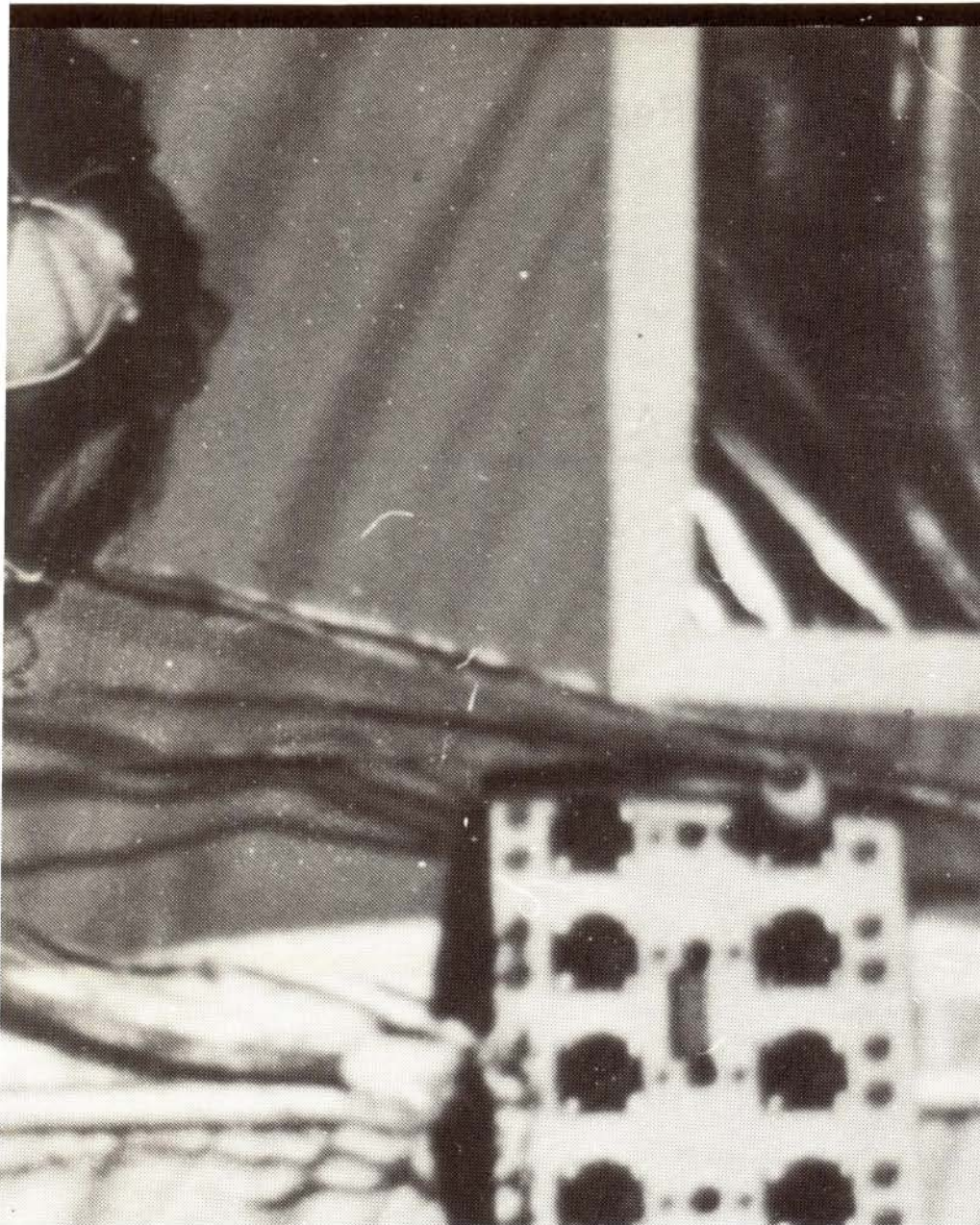
circadiari de temperatura basal, de manera que es dorm més hores com més pròxim s'estigui de la temperatura màxima diària.³

Ritmes com a diagnòstic

Si resulta interessant el coneixement dels ritmes esmentats fins ara, potser resulta encara més interessant la possibilitat de fer-los servir com a elements de diagnòstic, ja que permeten detectar malalties de forma prematura o fins i tot preveure fets tan greus com el suïcidi. Realment el fet que certs malalts psíquics posseeixen patrons circadianis anormals és conegut des de fa uns anys, però a causa de la possibilitat de poder analitzar, mitjançant computadors, gran quantitat de dades i realitzar el convenient estudi matemàtic, últimament s'està avançant força en aquest camp. Els que s'acostuma a estudiar comprenen generalment aquells que des del punt de vista evolutiu van apareixent en diferents edats del desenvolupament normal

cap a l'estat adult, com són ara les variacions de la resistència elèctrica de la pell, que apareix al cap d'una setmana del naixement, el ritme de son nocturn, cap a les 16-20 setmanes, o el de temperatura corporal (5-9 mesos). També s'estudien ritmes de tipus bioquímic, com el del cortisol hemàtic a la secreció urinària de certs ions (K, Na, POH).

Alguns autors han trobat que certes anormalitats van lligades a canvis en aquests ritmes, com és el cas de l'esquizofrènia, en la qual el cicle de temperatura oral està avançat respecte als altres ritmes. També pot ser de gran valor diagnòstic el fet que els nens psicòtics presenten desfasaments entre el ritme de temperatura oral i el cortisol en plasma. Tal com hem dit, també s'ha observat que pacients que després d'haver estat objecte d'estudis cronobiològics amb motiu de certs trastorns psíquics, i que han conclòs el seu historial amb el suïcidi, presentaven certes alteracions característiques en el ritme d'excreció urinària de creatinina, sodi i potassi. Aquestes alteracions es posaven especialment de manifest a l'hora d'efectuar



canvis d'horari, en què es mostrava una dificultat d'adaptació al nou horari. Actualment en el nostre laboratori s'investiga en aquest sentit amb animals, a fi de poder quantificar les alteracions produïdes per diferents situacions ansiògenes, analitzant les variacions dels ritmes circadianis d'activitat motora.

Cronoteràpia

Potser el punt culminant de l'aplicació pràctica de la cronobiologia seria fer-ne un ús curatiu, amb l'única manipulació dels costums diaris, especialment en uns moments en què existeix una certa tendència a fugir d'un ús desmesurat de fàrmacs. Efectivament, en aquest camp s'ha iniciat, amb èxit, investigacions en les quals s'ha aconseguit efectes terapèutics en pacients maniaco-depressius, mitjançant la privació de son a fi de reajustar alguns ritmes circadianis. També s'han obtingut resultats esperançadors en el tractament d'un tipus d'insomni en el qual el pacient no dorm el

necessari, a causa d'un endarreriment de l'inici de la seva fase de son respecte a la que es considera normal. Aquest tractament dura uns 6-7 dies i consisteix a anar endarrerint progressivament l'hora d'anar a dormir un cert nombre d'hores cada dia, segons les característiques de la corba de fase de resposta de cada persona, fins que s'assoleix l'hora "normal".+ Tal com hem dit, aquest mètode sembla que està donant bons resultats, encara que fins ara està només a nivell experimental. Veiem, doncs, com la cronoteràpia pot esdevenir un nou camp terapèutic, especialment en malalts de tipus psíquic, i que caldrà un estudi cada cop més exhaustiu.

Origen dels ritmes

Si bé tots els organismes vius presenten fenòmens rítmics, és ben sabut que aquests no es manifesten des del moment del naixement, sinó que van sorgint amb el temps, a partir d'una certa edat. D'aquí es va plantejar si els

ritmes apareixen perquè l'organisme es troba dins d'un entorn rítmic propici per al desenvolupament de canvis periòdics, o bé si els ritmes sorgirien igualment mantenint l'individu sense canvis externs.

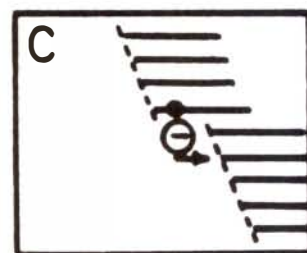
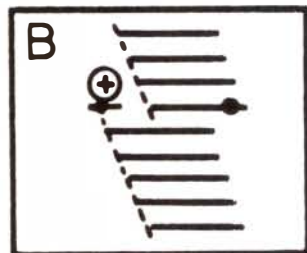
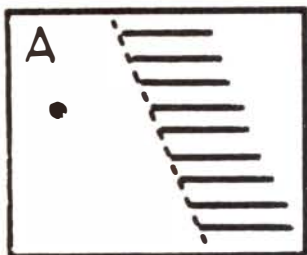
Experiments realitzats amb rates donen a entendre que l'aparició de la majoria de ritmes és independent de l'entorn en què es trobin els animals. Així doncs, si bé se sap que les mares sincronitzen amb les cries, es van fer experiments cegant els animals just en néixer i deixant-los amb les mares normals, i al contrari, cries normals amb rates cegues, i es va observar en els dos casos una ritmicitat diferent entre mares i cries, cosa que donava a entendre que la ritmicitat és innata en cada organisme i que apareix sigui quin sigui l'entorn en què neixin. Un dels punts més interessants en l'estudi dels ritmes és la recerca del generador de ritmes en els organismes i l'estudi de si els diferents ritmes són regits per un oscil·lador comú o per diferents oscil·ladors, i en aquest darrer cas, estudiar si hi ha o no relació entre els diferents oscil·ladors.

En un principi es va pensar en el sistema endocrí com a possible originador de ritmes, ja que l'extirpació de les adrenals implicava pèrdua d'alguns ritmes.

Més tard es va pensar que l'origen dels ritmes era de tipus nerviós, i així, fent lesions a diferents llocs del cervell s'estudiava quins ritmes eren abolits.

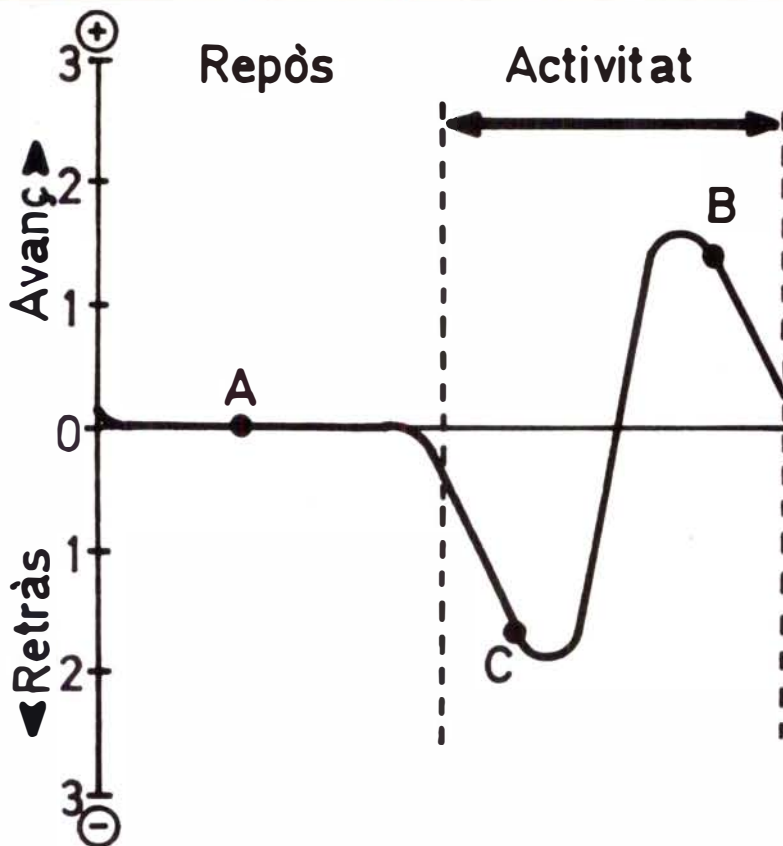
També es va veure que no eren sols els organismes superiors els que presentaven ritmicitats, sinó que aquestes també es presentaven en teixits aïllats i en cèl·lules.

D'aquí va sorgir la idea que a l'interior de les cèl·lules hi devia haver una mena de cronòmetre biològic que marcava el temps, ja que hi ha variacions circadianes en síntesi d'enzims, en metabolitzacions de substàncies i fins i tot en divisions cel·lulars. D'aquesta manera va



(a)

Desplaçament de la fase d'activitat per efecte de l'aplicació d'un estimul (referència temporal).



(b)

nèixer la idea de l'existència de no tan sols un oscil·lador, sinó d'un sistema d'oscil·ladors acoblats que donaria lloc als ritmes circadianis observats, per exemple el ritme de temperatura corporal no seria més que la suma de les diferents ritmicitats metabòliques existents en l'organisme.

Es va veure, fent talls al cervell, que en destruir-se el nucli supraquiasmàtic de mamífers desapareixien els ritmes circadianis, però aquesta pèrdua no implicava que els animals fossin arrítmics, sinó que implicava l'aparició de ritmes ultradianis, per exemple en l'hàrmster s'observaven ritmes de vuit hores. Això vol dir que el sistema rítmic en mamífers està format per una colla d'oscil·ladors independents normalment regulats pel nucli supraquiasmàtic.⁶

Es a dir, els ritmes circadianis resulten de la interacció d'oscil·ladors acoblats i el període i l'estabilitat del ritme resultant depenen de la mida en què tots els oscil·ladors interaccionin.

Es també sabut que el principal sincronitzador dels ritmes és el període, llum/osc, cosa que indica que els ritmes circadianis tenen influències donades per les vies visuals, potser per vies retinals, encara que també s'hagi postulat l'existència de fotoreceptors extraretinals, i que el sistema endocrí té influència en els ritmes.

Amb tot això podríem fer un esquema, en mamífers, en el qual els ritmes dels diferents oscil·ladors fossin integrats pel

nucli supraquiasmàtic i donessin un ritme circadiari, i que en aquest influïssin tant les secrecions de les glàndules endocrines com els impulsos provinents de les vies òptiques.

En aus i rèptils sembla que la ritmicitat circadiària ve modulada per la glàndula pineal, que presenta una ritmicitat endocrina. Aquesta glàndula segrega l'hormona melatonina de manera circadiària, és a dir, l'enzim que la sintetitza (la N-acetiltransferasa) presenta un ritme d'activitat circadiari, que també s'ha demostrat en cultius *in vivo*.

El fet que en la gènesi dels ritmes circadianis intervinguin moltes estructures comporta un avantatge des del punt de vista evolutiu, ja que en el cas que fallés una d'elles no implicaria la pèrdua del ritme en conjunt, assegurant-se així la persistència dels ritmes circadianis per part de les estructures restants.

D'altra banda, el fet de considerar el ritme com un epifenomen resultant de la superposició d'un gran nombre de ritmes circadianis a nivell cel·lular explicaria la gran exactitud observada en el període, trobada en experiments de curs lliure, ja que les desviacions dels períodes individuals de cada oscil·lador, respecte al període resultant, són compensades entre elles de manera que com més elements hi participin més eficaç serà aquesta compensació.

No és massa conegut encara fins a quin punt el caràcter innat dels ritmes rep influències a nivell genètic, és a dir, si és

hereditari. Experiments en el nostre laboratori, comparant els ritmes d'activitat motora entre dues famílies diferents de ratolins mantingudes en idèntiques condicions des del naixement, van donar una diferència significativa entre les dues famílies, cosa que apuntava cap a un caràcter genètic, probablement hereditari.

Altres experiments realitzats per diferents autors, treballant amb diverses soques de rates, donaven també que cada soca presentava una ritmicitat diferent de la dels altres. Tanmateix, experiments fets amb mosques tractades amb diferents agents mutagènics mostraven ritmes diferents per a cada mutant, cosa que indica també que realment els gens estan implicats en les ritmicitats.

Sincronització social

Si bé hem dit que els ritmes apareixen en els organismes vius sigui quin sigui el seu entorn ambiental, no deixa de ser cert que la majoria d'organismes vivint junts sincronitzen els seus ritmes, i aquest fet es dona tant en éssers humans com en animals inferiors.

Així, en els éssers humans tenim exemples com el de noies en edat escolar que viuen en internats i que tendeixen a sincronitzar els seus cicles menstruals amb els de les seves millors amigues. També es creen horaris i torns de treballs que im-

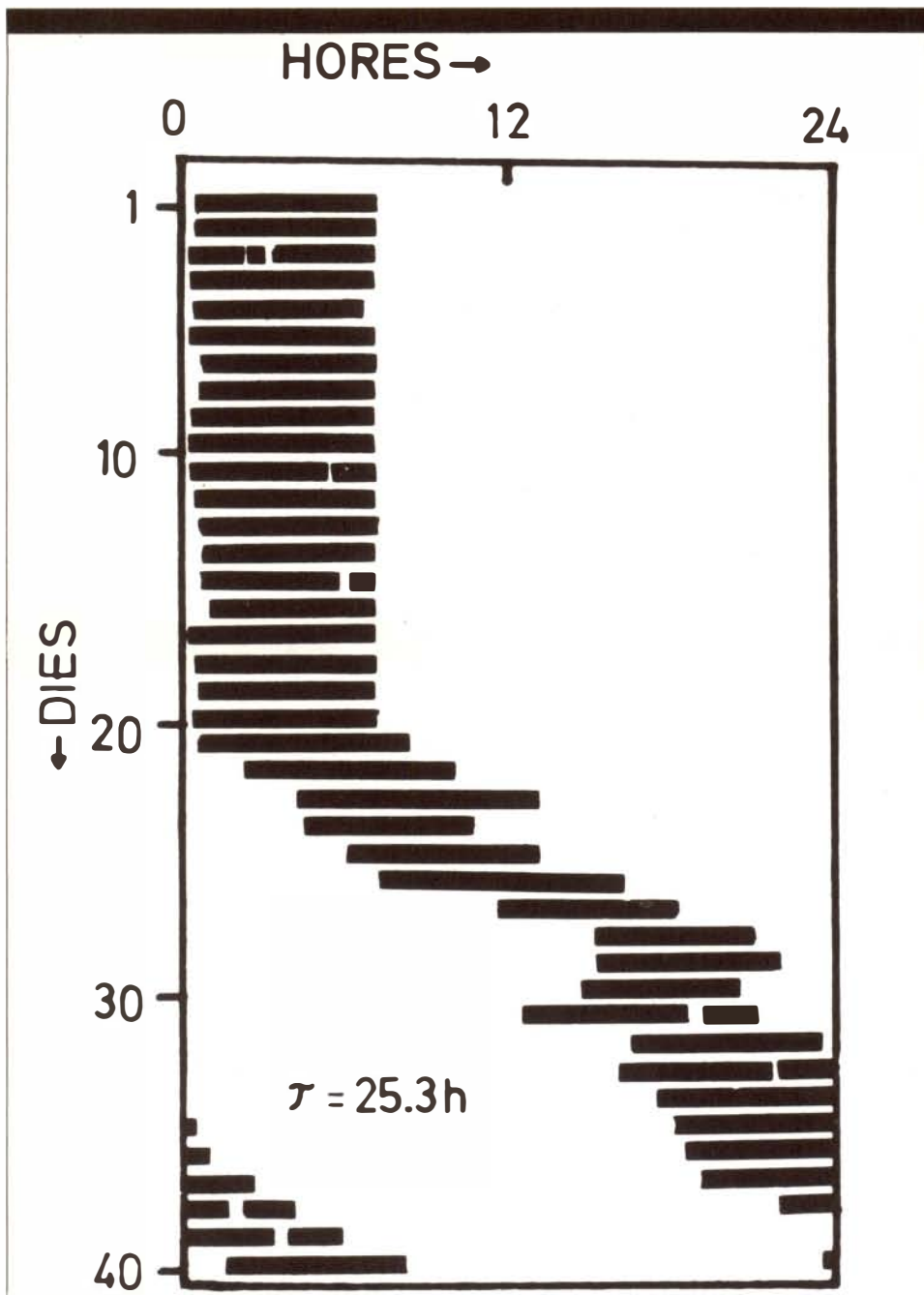


Figura 1
Corba de fases de resposta:
a) Efectes d'avanç (B) i de retard (C) dels períodes d'activitat, deguts a l'aplicació d'estímuls temporals en diferents moments del cicle activitat/repos, en el transcurs d'experiments de "curs lliure".
b) Obtenció de la corba de fases de resposta a partir dels desfasaments que es mostren a a).

Figura 2
Distribució diària dels períodes de son en un noi de 22 anys, durant 40 dies seguits. A partir del dia 20 es van eliminar totes les referències temporals, i se'l deixa en condicions de "curs lliure", a fi d'observar el seu període circadiari endogen, que va resultar ser de 25,3 h.
Extret de Czeisler et al.⁴

dies seguits, cosa que implicaria l'abandó de les activitats quotidianes. En aquest sentit, s'han desenvolupat programes de diagnòstic precoç de càncer de pit mitjançant l'anàlisi computeritzada dels ritmes circadianis de la temperatura del pit, amb l'ús de sondes molt fàcils d'emprar pel mateix pacient.

Esperem, doncs, que aquesta nova ciència continuï avançant, tant teòricament com pràcticament, a fi d'obtenir unes directrius clares i uns principis generals que permetin teoritzar amb certesa en aquest camp que, ara per ara, és encara tan empíric.

Antoni Díez i Trinitat Cambras

Notes

1. S. Folkard and T.H. Monk: *Circadian rhythms in human memory*, "British Journal of Psychology", 71: 295-307, 1980.
2. T. H. Monk: *Traffic accident increases as a possible indicant of desynchronization*. "Chronobiologia", 7 (4): 527-529, 1980.
3. C.A. Czeisler, E.D. Weitman, M. C. Moore-Ede, J. C. Zimmerman and R. S. Knauer: *Human sleep: Its duration and organization depend on its circadian phase*. "Science", 210: 1264-67, 1980.
4. C. A. Czeisler, G. S. Richardson, R. H. Coleman, J. C. Zimmerman, M. C. Moore-Ede, W. C. Dement and E. D. Weitman: *Chronotherapy: Resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia*. "Sleep", 4 (1): 1-21, 1981.
5. K. Takahashi, K. Inoue, K. Kobayashi, C. Hayafuji, Y. Nakamura and Y. Takahashi: *Mutual influences of rats having different circadian rhythms of adrenocortical activity*. "Am. J. Physiol.", 234: E515-E520, 1978.
6. B. Rusak: *Neural mechanism for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms*. "Federation Proc." 38: 2589-95, 1979.
7. P. J. Regal and M. S. Connolly: *Social influences on biological rhythms*. "Behaviour", 72: 3-4, 1980.

Material de lectura

- R.T.W.L. Conroy and J. N. Mills: *Human circadian rhythms*. J&A Churchill: Londres, 1970.
Alain Reinberg i Nour Jean Ghata: *Los ritmos biológicos* Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1981.
C. Poirel: *Los ritmos circadianos en psicopatología*. Ed. Alhambra S.A. Madrid, 1982.

pliquen una sincronització, encara que en aquest cas sigui artificial.

En animals s'han observat exemples curiosos, tals com ratolins que mantenen el ritme d'activitat igualat amb altres ratolins que estaven a la mateixa habitació encara que en gàbies diferents, però no se sap si la sincronització és deguda als sorolls o a l'acció de feromones, cosa que mostraria l'importància del sentit olfatori en la sincronització. Altres tipus de sincronització, o millor, de desincronització social van ser trobats observant ratolins que vivien junts en una mateixa gàbia. Es va veure que els animals subordinats evitaven el contacte amb el ratolí dominant fent coincidir els seus períodes d'activitat amb els de repòs de l'altre animal. En animals socials com el lleó s'ha vist que les femelles sincronitzen els parts. Això podria ser tant per afavorir una cooperació entre les mares, com per evitar l'agressivitat entre els lleons mascles.⁷

Perspectives futures

És evident que a hores d'ara som tot just a les beceroles de les aplicacions pràctiques de la cronobiologia en els seus diversos camps de cronoteràpia, cronodiagnòstic, cronofarmacologia, cronotoxicologia i tot el seguit d'implicacions socials i legals que se'n segueixen. Segurament el que ara cal és un coneixement exhaustiu de l'origen i el funcionament de les activitats rítmiques, així com dels nombrosos factors que les alteren, a fi de poder dur a terme una quantificació exacta i la previsió dels efectes que poden tenir certs elements en una determinada activitat. D'altra banda, caldrà esbrinar quins són els paràmetres que realment interessen per al cas dels diagnòstics amb la finalitat de poder fer els treballs amb la màxima simplificació, i si convé tendir que aquest estudi el faci el mateix pacient, ja que en la major part dels casos les mesures s'han d'efectuar durant tot el dia, i això uns quants